

Rec'd PCT/PIC

2003

PCT/JP03/05461

日 本 国 特 許 庁

JAPAN PATENT OFFICE

30.05.03

別紙添付の書類に記載されている事項は下記の出願書類に記載されている事項と同一であることを証明する。

This is to certify that the annexed is a true copy of the following application as filed with this Office

出 願 年 月 日

Date of Application:

2002年10月 2日

出 願 番 号

Application Number:

特願2002-290367

[ST.10/C]:

[JP2002-290367]

REC'D 18 JUL 2003

WIPO

PCT

出 願 人

Applicant(s):

明治製菓株式会社

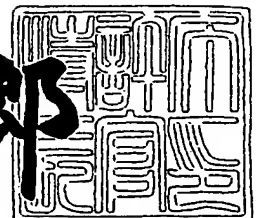
CERTIFIED COPY OF
PRIORITY DOCUMENT

PRIORITY DOCUMENT
SUBMITTED OR TRANSMITTED IN
COMPLIANCE WITH
RULE 17.1(a) OR (b)

2003年 7月 4日

特 許 庁 長 官
Commissioner,
Japan Patent Office

太田信一郎



出証番号 出証特2003-3053091

【書類名】 特許願

【整理番号】 13881101

【提出日】 平成14年10月 2日

【あて先】 特許庁長官殿

【国際特許分類】 A61K

【発明の名称】 経口吸収性が改善された抗菌性医薬組成物

【請求項の数】 5

【発明者】

【住所又は居所】 神奈川県横浜市港北区師岡町 7 6 0 番地 明治製菓株式
会社 薬品総合研究所内

【氏名】 横 井 由紀子

【発明者】

【住所又は居所】 神奈川県小田原市栢山 7 8 8 明治製菓株式会社 薬品
総合研究所内

【氏名】 近 勢 茂

【発明者】

【住所又は居所】 大阪府大阪市西淀川区竹島 2 - 6 - 1 0 明治製菓株式
会社 淀川工場内

【氏名】 山 口 博 之

【特許出願人】

【識別番号】 000006091

【住所又は居所】 東京都中央区京橋二丁目 4 番 1 6 号

【氏名又は名称】 明治製菓株式会社

【代理人】

【識別番号】 100075812

【弁理士】

【氏名又は名称】 吉 武 賢 次

【選任した代理人】

【識別番号】 100091487

【弁理士】

【氏名又は名称】 中 村 行 孝

【選任した代理人】

【識別番号】 100094640

【弁理士】

【氏名又は名称】 紺 野 昭 男

【選任した代理人】

【識別番号】 100107342

【弁理士】

【氏名又は名称】 横 田 修 孝

【手数料の表示】

【予納台帳番号】 087654

【納付金額】 21,000円

【提出物件の目録】

【物件名】 明細書 1

【物件名】 図面 1

【物件名】 要約書 1

【ブルーフの要否】 要

【書類名】 明細書

【発明の名称】 経口吸収性が改善された抗菌性医薬組成物

【特許請求の範囲】

【請求項 1】

非晶質化されたセフジトレン ピボキシルとシヨ糖脂肪酸エステルとの物理的混合物を含んでなる、固形組成物。

【請求項 2】

シヨ糖脂肪酸エステルをセフジトレン ピボキシル 1 0 0 m g 力価相当量に対し、0. 1 ~ 1 0 0 m g 含有する、請求項 1 に記載の固形組成物。

【請求項 3】

薬学上許容される高分子を更に含んでなる、請求項 1 または 2 に記載の固形組成物。

【請求項 4】

高分子がヒドロキシプロピルメチルセルロース、メチルセルロース、ヒドロキシエチルセルロース、ポリビニルピロリドン、およびヒドロキシプロピルセルロースから選択される 1 種または 2 種以上の水溶性高分子である、請求項 3 に記載の固形組成物。

【請求項 5】

高分子をセフジトレン ピボキシル 1 0 0 m g 力価相当量に対し、1 ~ 1 0 0 m g 含有する、請求項 3 または 4 に記載の固形組成物。

【発明の詳細な説明】

【0 0 0 1】

【発明の属する技術分野】

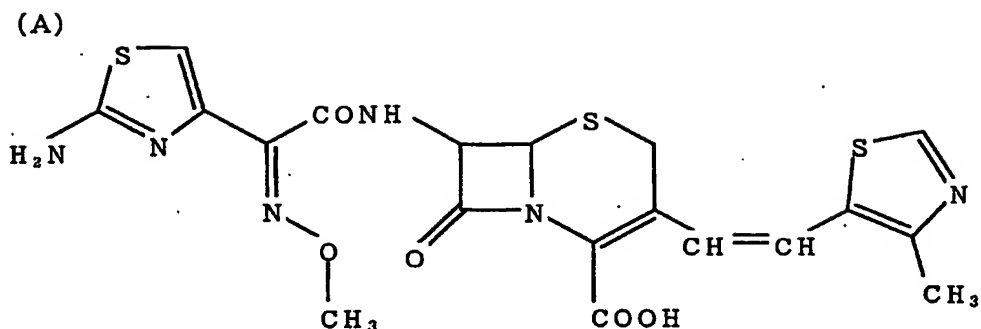
本発明は、経口吸収性が改善された抗菌性医薬組成物に関し、更に詳細には、非晶質化されたセフジトレン ピボキシルを含んでなる抗菌性医薬組成物に関する。

【0 0 0 2】

【従来技術】

抗菌性化合物であるセフジトレン (Cefditoren) は式 (A) :

【化1】

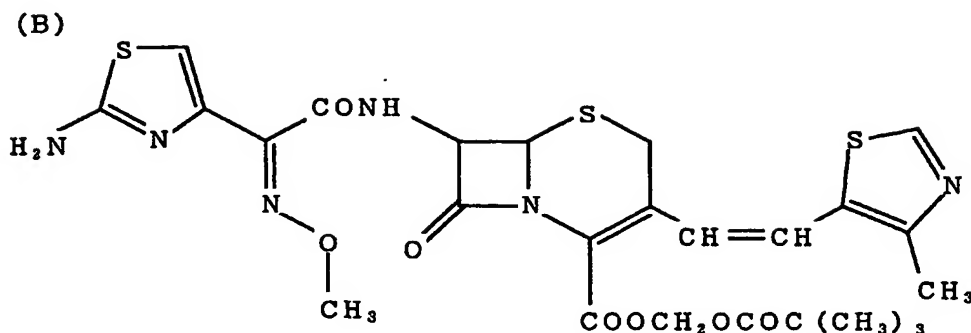


で表されるセフェム化合物である。その化学名は、(+)-(6R, 7R)-7-[(Z)-2-[(2-アミノチアゾール-4-イル)-2-メトキシイミノアセトアミド]-3-[(Z)-2-(4-メチルチアゾール-5-イル)エチニル]-8-オキソ-5-チア-1-アザビシクロ[4.2.0]オクト-2-エン-2-カルボン酸である。この化合物は特公平3-64503号公報(特許文献1)において、7-[(2-メトキシイミノ-2-(2-アミノチアゾール-4-イル)アセトアミド)-3-[(2-(4-メチルチアゾール-5-イル)ビニル)-3-セフェム-4-カルボン酸(シン異性体、シス異性体)の化学名で記載されている。

【0003】

このセフェム化合物の経口投与時の消化管吸収性(以下、この意味で単に「経口吸収性」ということがある)を高めることを目的として、そのセフェム化合物の2位カルボン酸基がピバロイルオキシメチル基でエステル化させてあるセフジトレンのピバロイルオキシメチルエステルはセフジトレン ピボキシル(Cefditoren Pivoxil)と呼ばれる。このプロドラッグ化合物は、式(B)：

【化2】



で表わされ、その化学名は (－)－(6R, 7R)－7－[(Z)－2－(2－アミノチアゾール－4－イル)－2－メトキシイミノアセトアミド]－3－[(Z)－2－(4－メチルチアゾール－5－イル)エテニル]－8－オキソ－5－チア－1－アザピシクロ[4.2.0]オクト－2－エン－2－カルボン酸 2, 2－ジメチルプロピオニルオキシメチルエステルである。このエステル化合物は酸型の元の薬物と比較して高い経口吸収性を示し得るものと一般に考えられている。しかしながら、セフジトレンのエステル化は必ずしも満足し得る程度に経口吸収性の増強または向上をもたらさなかった。

【0004】

セフジトレン ピボキシルの経口吸収性を向上させるべく、シクロデキストリン、あるいは水溶性のセルロース系高分子誘導体であるヒドロキシプロピルセルロースをセフジトレン ピボキシルに配合した製剤が提案された(特公平6-78234号公報(特許文献2)および特開平7-17866号公報(特許文献3))。しかしながらセフジトレン ピボキシルへのシクロデキストリンの添加はセフジトレン ピボキシルに由来の苦味を非常に増強させることになり、またヒドロキシプロピルセルロースの添加により得られる錠剤または顆粒剤の製剤が高くなって服用しづらくなるという問題が生じた。

【0005】

これらの問題を解決すべく、水溶性カゼイン塩をセフジトレン ピボキシルに配合した製剤が近年に提案された(特許第2831135号公報(特許文献4))。しかしながら、カゼインが牛乳由来のタンパク質であるため、牛乳アレルギーを有する患者への投与はできなかった。

【0006】

このように、セフジトレン ピボキシルを患者に安全に投与することが可能で、かつその薬効を期待するに十分な経口吸収性を確保する製剤が求められていた。

【0007】

一方、難溶性薬物の経口吸収性を向上させる手段として、難溶性薬物を高分子基剤および非イオン性界面活性剤の存在下で非晶質化してなる固体組成物がW O 9 6 / 1 9 2 3 9 号公報（特許文献5）に開示されている。上記組成物は液体に分散したときに薬物の非晶質が維持され、イヌに経口投与した場合の最高血中濃度（C m a x）および血中濃度曲線下面積（A U C）の増大が図られること、すなわち、経口吸収性の向上が図られることが記載されている。しかし、即効性の指標となる最高血中濃度到達時間（T m a x）の短縮は達成されていない。また、開示された固体組成物では、非イオン性界面活性剤の配合比率が高く、製剤が嵩高くなるため、例えば薬物として100mg以上含有するような高含量製剤には適用できない。さらに、開示された固体組成物は、薬物、高分子基剤、および非イオン性界面活性剤が分子状態で混合していること、すなわち、固体分散体の状態であることが大きな特徴である。更にまた、このような製剤を製造するために噴霧乾燥法が使用されているが、噴霧乾燥法においてはジクロロメタン等の溶媒を使用する場合があり、その際には環境対策や安全性確保が必要となる。

【0008】

また、特許第3290970号公報（特許文献6）には難溶性薬物の経口吸収性を向上させる手段として難溶性N S A I D s と水溶性高分子基剤と非イオン性界面活性剤とを含有する固形製剤が開示され、その特徴として、難溶性N S A I D s が結晶の形態であることが挙げられている。

【0009】

更に、W O 9 9 / 3 4 8 3 2 号公報（特許文献7）には結晶学的に安定な非晶質セファロsporin組成物とその製造法が開示され、セファロsporinを非晶質化することにより経口吸収性の改善が図られることが開示されている。また、特開2001-131071号公報（特許文献8）には非晶質セフジトレン ピボ

キシルの製造法が開示され、セフジトレン ピボキシルを非晶質化することにより経口吸収性の改善が図られることが開示されている。

【0010】

【特許文献1】

特公平3-64503号公報

【特許文献2】

特公平6-78234号公報

【特許文献3】

特開平7-17866号公報

【特許文献4】

特許第2831135号公報

【特許文献5】

WO96/19239号公報

【特許文献6】

特許第3290970号公報

【特許文献7】

WO99/34832号公報

【特許文献8】

特開2001-131071号公報

【0011】

【発明が解決しようとする課題】

しかしながら、本発明者らが確認したところ、セフジトレン ピボキシルの結晶を十分に懸濁させた懸濁液は非晶質の懸濁液と比較してイヌにおける経口吸収性が著しく低かった。このため特許第3290970号公報に開示された方法はセフジトレン ピボキシルには実用上適用できないことが分かった。その一方で、非晶質化されたセフジトレン ピボキシルは溶液中で結晶に変化しやすいことから、非晶質化されたセフジトレン ピボキシルを含んでなる抗菌性医薬組成物については依然として改良の余地があるといえる。

【0012】

すなわち本発明は、患者に安全に投与することが可能であり、かつセフジトレン ピボキシルの濡れ性を改善するだけでなく、経口吸収性の高い非晶質を液体中で長時間維持することにより消化管からの吸収性がより改善されたセフジトレン ピボキシル製剤の提供をその目的とする。

【0013】

【課題を解決するための手段】

本発明者等は今般、ショ糖脂肪酸エステルを非晶質化されたセフジトレン ピボキシルと単純に混合することにより、溶液中でのセフジトレン ピボキシルの結晶化が抑制されることを見出した。各種界面活性剤は非晶質の結晶化を促進する傾向があることからこの事実は意外であった。本発明者等はまた、非晶質化されたセフジトレン ピボキシルとショ糖脂肪酸エステルとの単純混合物を含んでなる製剤が実際に高い経口吸収性を示すことを確認した。本発明はこれらの知見に基づくものである。

【0014】

すなわち本発明は、非晶質化されたセフジトレン ピボキシルとショ糖脂肪酸エステルとの物理的混合物を含んでなる、固形組成物である。

【0015】

本発明による固形組成物によれば、非晶質化されたセフジトレン ピボキシルの非晶質の状態を長期にわたって維持することができ、セフジトレン ピボキシルの経口吸収性および即効性に優れている点で有利である。本発明による固形組成物はまた、濡れ性に優れていることから水溶液に対する高い分散性や溶出性が期待できる。本発明による固形組成物は、非晶質化されたセフジトレン ピボキシルをショ糖脂肪酸エステル等と単純に混合することにより製造でき、製剤化工程において溶媒が不要であることから、製造操作が簡便で、かつ安全面および環境面でも問題がない点で有利である。本発明による固形組成物においては、全配合量に対するショ糖脂肪酸エステル等の配合比率が低くてもよく、得られた製剤が嵩高くなることがない点でも有利である。

【0016】

【発明の実施の形態】

本発明による固形組成物において有効成分として含有される非晶質化されたセフジトレン ピボキシルは、市販されているものを使用しても、公知の方法に従って製造したものを使用してもよい。非晶質化されたセフジトレン ピボキシルの製造に当たっては、例えば、特公平 3 - 6 4 5 0 3 号公報、W O 9 9 / 3 4 8 3 2 号公報、および特開 2 0 0 1 - 1 3 1 0 7 1 号公報を参照できる。

【 0 0 1 7 】

本発明による固形組成物に添加されるシヨ糖脂肪酸エステルは、市販されているものから選択して使用できる。

【 0 0 1 8 】

シヨ糖脂肪酸エステルは、薬学上許容され、かつ非晶質化されたセフジトレン ピボキシルの非晶質維持期間を延長するものであればその種類は特に限定されないが、H L B 値が高い親水性のものが好ましく、例えば、H L B 値が 1 0 以上のもの、好ましくは H L B 値が 1 5 ~ 2 0 のものを用いることができる。H L B 値は日本油化学協会編「基準油脂分析試験法」(1 9 7 1) に準じて算出することができる。シヨ糖脂肪酸エステルは、1 種または必要に応じて 2 種以上を混合して使用することができる。

【 0 0 1 9 】

シヨ糖脂肪酸エステルの配合量はセフジトレン ピボキシル 1 0 0 m g 力価相当量に対して 0 . 1 ~ 1 0 0 m g とすることができ、好ましくは 0 . 1 ~ 5 m g である。

【 0 0 2 0 】

本発明による固形組成物は、好ましくは、薬学上許容される高分子を更に含んでいてもよい。薬学上許容される高分子をシヨ糖脂肪酸エステルとともに添加することにより非晶質化されたセフジトレン ピボキシルの非晶質維持期間を著しく延長することができる。

【 0 0 2 1 】

添加できる薬学上許容される高分子は、市販されているものから選択して使用できる。

【 0 0 2 2 】

高分子は非晶質化されたセフジトレン ピボキシルの非晶質維持期間の延長を阻害しないもの、あるいは非晶質維持期間をより延長させるものであればその種類は特に限定されないが、好ましくは薬学上許容される水溶性高分子を使用できる。

【0023】

使用できる高分子としては、ヒドロキシプロピルメチルセルロース（HPMC）、メチルセルロース（MC）、ヒドロキシエチルセルロース（HEC）、ポリビニルピロリドン（PVP）、ヒドロキシプロピルセルロース（HPC）が挙げられ、好ましくは、HPMC、MC、およびHECである。高分子は1種または必要に応じて2種以上を混合して使用することができる。

【0024】

高分子の配合量はセフジトレン ピボキシル100mg力価相当量に対して1～100mgとすることができ、好ましくは1～50mgである。

【0025】

本発明の固形組成物は、各成分を物理的混合してなる混合物を含んでなるものである。本明細書において「物理的混合物」とは、各成分を単純に混合してなる混合物を意味し、各成分を一旦溶媒に溶解し、溶媒を除いて得られたものとは区別される。混合に当たっては、粉末状の各成分を混合しても、固形状の各成分を解砕しながら混合してもよい。

【0026】

本発明による固形組成物は、薬剤として経口投与に適した種々の剤形に処方することができる。経口投与に適した製剤としては、散剤、細粒剤、顆粒剤、錠剤、カプセル剤が挙げられる。経口投与に適した製剤は、賦形剤、増量剤、結合剤、湿潤化剤、崩壊剤、表面活性剤、潤滑剤、分散剤、緩衝剤、保存剤、溶解補助剤、防腐剤、矯味矯臭剤、無痛化剤、安定化剤などの通常使用される製剤的に許容される添加剤を用いて常法により製造することができる。

【0027】

固形組成物中におけるセフジトレン ピボキシルの含有量はその剤形に応じて異なるが、全組成物中5～90重量%、好ましくは10～80重量%とすること

ができる。細菌による感染症などの治療および予防のための投与量は、用法、患者の年齢、性別、症状の程度などを考慮して適宜決定されるが、通常成人1日当り約300～800mg程度とするのがよく、これを1日1回または数回に分けて投与することができる。

【0028】

【実施例】

以下の例により本発明を更に詳細に説明するが、本発明はこれらの例に限定されるものではない。

【0029】

参考例1～5および実施例1～5

表1に示す配合比率で非晶質化されたセフジトレン ピボキシルと界面活性剤とを混合して均一な粉末混合物を得た。非晶質化されたセフジトレン ピボキシルはW099/34832号公報に従って製造した。

【0030】

【表 1】

	界面活性剤	組成比 (薬物：界面活性剤)
参考例 1	-	100mg力価：-
実施例 1	シヨ糖脂脂肪酸エステル (DKエステルS、HLB値=20、第一工業製薬株式会社)	100mg力価：5mg
実施例 2	シヨ糖脂脂肪酸エステル (DKエステルF-140、HLB値=13、第一工業製薬株式会社)	100mg力価：5mg
実施例 3	シヨ糖脂脂肪酸エステル (DKエステルF-110、HLB値=11、第一工業製薬株式会社)	100mg力価：5mg
実施例 4	シヨ糖脂脂肪酸エステル (サーフホープJ-1811、HLB値=11、三菱化学フーズ株式会社)	100mg力価：5mg
実施例 5	シヨ糖脂脂肪酸エステル (サーフホープJ-1216、HLB値=16、三菱化学フーズ株式会社)	100mg力価：5mg
参考例 2	ポリソルベート 80 (ニッコールTO-10M、日光ケミカルズ株式会社)	100mg力価：5mg
参考例 3	ポリオキシシル 40 (ニッコールMYS-40、日光ケミカルズ株式会社)	100mg力価：5mg
参考例 4	POE (105) POP (5) グリコール (PEP-101、フロイント産業株式会社)	100mg力価：5mg
参考例 5	ラウリル硫酸ナトリウム (エマール0S、花王株式会社)	100mg力価：5mg

試験例 1

非晶質セフジトレン ピボキシルの懸濁濃度が10mg/mLであり、表1に示す組成比となるように各添加物を添加した懸濁液を調製した。具体的には、水350mLあるいは水350mLに各界面活性剤を溶解した水溶液を、3.5g力価相当量の非晶質セフジトレン ピボキシルに加え、懸濁液とした。調製した懸濁液について、非晶質維持期間を評価した。

【0031】

非晶質維持期間は次のように測定した。すなわち、懸濁液を25℃（気密）条件下で保存し、調製直後、1、2、3、5、7、10、14日後にサンプリングした。サンプリングした懸濁液を遠心分離し、残渣を減圧乾燥したものについて、粉末X線回折測定を行った。結果を表2に示す。

【0032】

【表2】

	調製直後	1D	2D	3D	5D	7D	10D	14D
参考例1	A	A	C	C	C	C	C	C
実施例1	A	A	A	A	C	C	C	C
実施例2	A	A	A	C	C	C	C	C
実施例3	A	A	A	C	C	C	C	C
実施例4	A	A	A	C	C	C	C	C
実施例5	A	A	A	C	C	C	C	C
参考例2	C	C	C	C	C	C	C	C
参考例3	C	C	C	C	C	C	C	C
参考例4	A	C	C	C	C	C	C	C
参考例5	A	A	C	C	C	C	C	C

C: 結晶、A: 非晶体

シヨ糖脂肪酸脂肪酸エステル以外の界面活性剤では、非晶質セフジトレン ピボキシルの結晶化が促進されているのに対し、シヨ糖脂肪酸エステルでは、非晶質維持期間が延長された。

【0033】

実施例6～13

表3に示す配合比率で非晶質セフジトレン ピボキシルと界面活性剤と高分子とを混合して均一な粉末混合物を得た。

【 0 0 3 4 】

【表 3】

	界面活性剤	高分子	組成比（薬物：界面活性剤：高分子）
実施例 6	シヨ糖脂肪酸エステル	—	100mg力価：0.1mg：—
実施例 7	シヨ糖脂肪酸エステル	HPMC	100mg力価：0.1mg：1mg
実施例 8	シヨ糖脂肪酸エステル	HPMC	100mg力価：0.1mg：100mg
実施例 9	シヨ糖脂肪酸エステル	HPMC	100mg力価：5mg：1mg
実施例 10	シヨ糖脂肪酸エステル	HPMC	100mg力価：5mg：50mg
実施例 11	シヨ糖脂肪酸エステル	MC	100mg力価：5mg：50mg
実施例 12	シヨ糖脂肪酸エステル	HEC	100mg力価：5mg：50mg
実施例 13	シヨ糖脂肪酸エステル	—	100mg力価：100mg：—

シヨ糖脂肪酸エステル：DKエステルSS、HLB値=20、第一工業製薬株式会社

HPMC（ヒドロキシプロピルメチルセルロース）：TC-5R、信越化学株式会社

MC（メチルセルロース）：メトロースSM-4、信越化学株式会社

HEC（ヒドロキシエチルセルロース）：HECダイセルSP400、ダイセル化学工業株式会社

試験例 2

非晶質セフジトレン ピボキシルの懸濁濃度が10mg/mLであり、表3に示す組成比となるように各添加物を添加した懸濁液を調製した。具体的には、水350mLにシヨ糖脂肪酸エステル（DKエステルSS）および各高分子を溶解し、この水溶液を3.5g力価相当量の非晶質セフジトレン ピボキシルに加え

、懸濁液とした。調製した懸濁液について、非晶質維持期間を評価した。

【 0 0 3 5 】

非晶質維持期間は次のように測定した。すなわち、懸濁液を 2 5 ℃（気密）条件下で保存し、調製直後、1、2、3、5、7、10、14 日後にサンプリングした。サンプリングした懸濁液を遠心分離し、残渣を減圧乾燥したものについて、粉末 X 線回折測定を行った。結果を表 4 に示す。

【 0 0 3 6 】

【表 4】

	シヨ糖脂肪酸 エステル配合量※	高分子配合量※	調製 直後	1 D	2 D	3 D	5 D	7 D	10 D	14 D
参考例 1	—	—	A	A	C	C	C	C	C	C
実施例 6	0.1 mg	—	A	A	A	C	C	C	C	C
実施例 7	0.1 mg	HPMC 1mg	A	A	A	C	C	C	C	C
実施例 8	0.1 mg	HPMC 100mg	A	A	A	A	C	C	C	C
実施例 1	5mg	—	A	A	A	A	C	C	C	C
実施例 9	5mg	HPMC 1mg	A	A	A	A	C	C	C	C
実施例 10	5mg	HPMC 50mg	A	A	A	A	A	A	A	C
実施例 11	5mg	MC 50mg	A	A	A	A	A	A	C	C
実施例 12	5mg	HEC 50mg	A	A	A	A	A	A	C	C
実施例 13	100mg	—	A	A	A	A	A	C	C	C

C：結晶、A：非晶体

※非晶質セフジトレン ビボキシル 100 mg 力価に対する配合量

シヨ糖脂肪酸エステルは僅か 0.1 mg の添加により非晶質維持期間の延長が認められた。また、各高分子の添加により、非晶質維持期間の更なる延長が認められた。

【0037】

参考例 6、7 および実施例 1 4

表 5 に示す組成で各成分を混合して均一な粉末混合物を得、次いで混合物に適量の精製水を加えて練合した。練合された混合物を常法に従って湿式造粒し顆粒を得た。この顆粒 2 0 0 m g を圧縮成形し、両面が平らな錠剤を得た。

【0 0 3 8】

【表 5】

	参考例 6	参考例 7	実施例 1 4
非晶質セフジトレン ピボキシル	1 0 0 m g 力価相当量	1 0 0 m g 力価相当量	1 0 0 m g 力価相当量
カゼインナトリウム	5 0 m g	—	—
シヨ糖脂肪酸エステル	—	—	5 m g
ヒドロキシプロピルメチルセルロース	—	4 0 m g	4 0 m g
その他賦形剤、崩壊剤、結合剤等	適宜	適宜	適宜
合計	1 0 0 0 m g	1 0 0 0 m g	1 0 0 0 m g

試験例 3

参考例 6、7、実施例 1 4 で得た錠剤について濡れ性を評価した。得られた錠剤に水 1 0 μ L を滴下し、水滴が完全に錠剤中に吸収されるまでの時間を測定した。結果を表 6 に示す。

【0 0 3 9】

【表 6】

	1	2	3	平均	S. D.
参考例 6	4 3 1	4 2 2	4 2 7	4 2 7	5
参考例 7	7 4 5	5 8 4	6 4 8	6 5 9	8 1
実施例 1 4	2 8 9	1 5 5	2 3 3	2 2 6	6 7

(単位 ; 秒)

カゼインナトリウムおよびシヨ糖脂肪酸エステルを含有しない錠剤（参考例 7）と比較し、カゼインナトリウムを含有する錠剤（参考例 6）は水の浸透時間が速くなった。さらに、シヨ糖脂肪酸エステルを含有する錠剤（実施例 1 4）は、カゼインナトリウムを含有する錠剤よりも顕著に水の浸透時間が短縮された。本発明による組成物は従来の濡れ性改善方法よりも顕著に濡れ性を改善することが判明した。

【0040】

試験例 4

参考例 6 および実施例 14 で得た顆粒について、ヒトにおける経口吸収性を評価した。すなわち、健常成人 24 名によるクロスオーバー試験を実施した。顆粒 1000 mg を絶食下、水 150 mL で服用し、所定時間後に採血、HPLC で血中濃度を測定した。結果を表 7 および 8 並びに図 1 に示す。

【0041】

【表 7】

時間 (時間)	参考例 6		実施例 14	
	平均血中濃度	S. D.	平均血中濃度	S. D.
0.5	0.49	0.28	0.79	0.32
0.75	0.76	0.36	1.21	0.37
1	0.90	0.33	1.24	0.31
1.5	0.95	0.27	1.10	0.29
2	0.81	0.23	0.84	0.28
2.5	0.65	0.20	0.65	0.20
3	0.48	0.14	0.47	0.17
4	0.26	0.09	0.27	0.10
5	0.16	0.05	0.16	0.08
6	0.09	0.04	0.09	0.04
8	0.01	0.03	0.01	0.03

(単位; $\mu\text{g}/\text{mL}$)

【表 8】

	最高血中濃度 (Cmax) ($\mu\text{g}/\text{mL}$)		血中濃度曲線下面積 (AUC) ($\mu\text{g}\cdot\text{hr}/\text{mL}$)		最高血中濃度到達時間 (Tmax) (hr)	
	平均	S. D.	平均	S. D.	平均	S. D.
参考例 6	1.07	0.28	2.85	0.66	1.46	0.48
実施例 14	1.30	0.33	3.30	0.90	0.96	0.28

従来の経口吸収性が向上した顆粒（参考例 6）と比較し、本発明による組成物

(実施例 1 4) は最高血中濃度 (C_{max}) および血中濃度曲線下面積 (AUC) が増大、最高血中濃度到達時間 (T_{max}) が短縮し、経口吸収性が顕著に向上した。

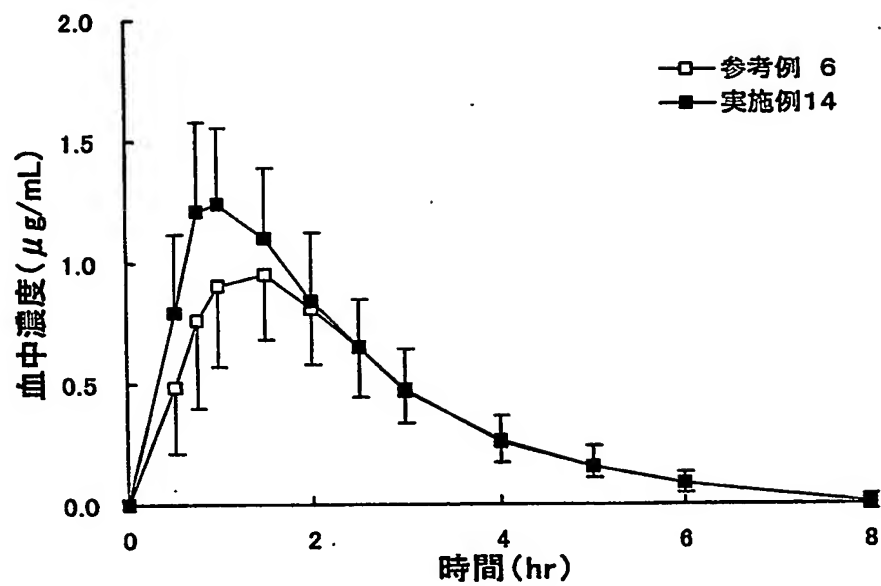
【図面の簡単な説明】

【図 1】

本発明による固形組成物および参考例 6 の組成物を健常成人に経口投与したときの血中セフトレン濃度推移 ($n = 24$ の平均 \pm S. D.) を示した図である。

【書類名】 図面

【図 1】



【書類名】 要約書

【要約】

【課題】 患者に安全に投与することが可能であり、かつ、セフジトレン ピボキシルの濡れ性を改善するだけでなく、経口吸収性の高い非晶質を液体中で長時間維持することにより消化管からの吸収性がより改善されたセフジトレン ピボキシル製剤の提供。

【解決手段】 非晶質化されたセフジトレン ピボキシルとショ糖脂肪酸エステルとの物理的混合物を含んでなる、固形組成物。

【選択図】 なし

出 願 人 履 歴 情 報

識別番号 [000006091]

1. 変更年月日	1990年 8月 3日
[変更理由]	新規登録
住 所	東京都中央区京橋2丁目4番16号
氏 名	明治製菓株式会社